

**EVALUASI PEMILIHAN OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN
HIPERTENSI DENGAN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT
INAP RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA TAHUN 2009**

SKRIPSI



Oleh :

IMROATUL CHASANAH

K 100 060 044

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
TAHUN 2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Menurut *The Joint National Committee VII Report (JNC VII Report)*, hipertensi merupakan wacana kesehatan yang penting, prevalensinya meningkat seiring dengan peningkatan umur yaitu lebih dari setengahnya terjadi pada usia 60-69 tahun dengan SBP >140 mmHg dan DBP >90 mmHg. Peningkatan SBP lebih berperan dalam peningkatan prevalensi hipertensi dengan peningkatan umur. Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Bila terdapat gejala maka biasanya nonspesifik, misalnya sakit kepala atau pusing. Dengan demikian, pemeriksaan tekanan darah secara teratur mempunyai arti penting dalam perawatan hipertensi (Price and Lorraine, 2005).

Sekitar 10% orang dewasa dalam hidupnya pernah menderita tekanan darah tinggi, biasanya tidak memberikan gejala peringatan (Semple, 1995). Peningkatan tampak mencolok pada wanita setelah umur 50 tahun (Katzung, 2004). Penderita hipertensi di dunia sangat banyak. Salah satu contohnya dapat mengakibatkan penyakit diabetes mellitus, munculnya diabetes pada hipertensi berhubungan erat dengan adanya zat angiotensin II dalam penderita hipertensi. Namun, zat itu juga menghambat produksi pelepasan insulin. Akibatnya, penderita hipertensi bisa terkena penyakit diabetes mellitus (Anonim, 2004^b). Begitu juga sebaliknya penderita diabetes mellitus dapat mengakibatkan penyakit

hipertensi. Hal tersebut berdasarkan informasi *American Diabetes Association* (ADA) 2005, yaitu ada peningkatan drastis komplikasi penyakit diabetes sejak 2001 hingga 2004. Telah diketahui pada tahun 2001, 38 % penderita diabetes mellitus berisiko alami hipertensi. Tahun 2004, angkanya mencapai 69 % atau meningkat 31 % (Anonim, 2005). Selain itu, secara umum diperkirakan hipertensi dijumpai dua kali lebih banyak pada populasi diabetes dibanding non diabetes dan keduanya sering ditemukan secara bersamaan dalam masyarakat (Bakri, *et al.*, 2003).

Diagnosis dan pengobatan hipertensi penting untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes. Penelitian observasional menunjukkan bahwa penderita dengan komorbiditas diabetes dan hipertensi mempunyai risiko penyakit kardiovaskuler kurang lebih dua kali lipat dibanding penderita nondiabetik dengan hipertensi. Pengurangan mortalitas kardiovaskuler paling besar terjadi bila tekanan diastolik diturunkan hingga di bawah 80 mmHg, sementara bukti-bukti epidemiologik menunjukkan bahwa menurunkan tekanan sistolik di bawah 130 mmHg akan sangat menguntungkan. Oleh karenanya kontrol tekanan darah yang agresif harus dilakukan pada semua penderita diabetes (Anonim, 2008).

Penurunan tekanan darah secara farmakologis yang efektif dapat mencegah kerusakan pembuluh darah dan terbukti menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas. Telah banyak tersedia obat yang efektif. Sebagai akibatnya, penggunaan obat secara rasional, secara tunggal, atau kombinasi, dapat menurunkan tekanan darah (Benowitz, 2001). Kontrol tekanan darah dapat dicapai

pada kebanyakan pasien dengan kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi (Price and Lorraine, 2005).

Terapi pengobatan yang diterima pasien hipertensi dengan diabetes mellitus sangat kompleks, maka perlu ketepatan terapi terutama dalam penggunaan obat harus disesuaikan sehingga dapat mengendalikan progresifitas komplikasi lain yang menyertai (Tan *et al*, 2003).

Mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan oleh obat merupakan masalah yang sangat penting karena diantara 26.462 pasien rawat medis, ditemukan 0,9 % per 1000 telah meninggal akibat obat. Data ini diperoleh berdasarkan gambaran dari program riset *Boston Collaborative Drug Surveillance Progame* (BCDSP) (Cipolle, *et al.*, 1998).

Penelitian di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah R.A Kartini Jepara tahun 2007, menunjukkan pasien yang mengalami risiko pemilihan obat terjadi sebanyak 77,11% (64 pasien) sedangkan pasien yang memperoleh obat tepat sebanyak 22,89% (19 pasien) (Ernawati, 2008).

Evaluasi penggunaan obat merupakan proses jaminan mutu resmi dan terstruktur yang dilaksanakan terus menerus, yang ditujukan untuk menjamin obat yang tepat, aman dan efektif (Mulyani, 2005).

Banyaknya jumlah penderita hipertensi dengan diabetes mellitus serta banyaknya kejadian risiko pemilihan obat untuk terapinya sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran dan mengevaluasi kejadian ketidaktepatan pemilihan obat untuk terapi penyakit hipertensi dengan DM ini.

B. PERUMUSAN MASALAH

Rumusan masalah dari penelitian ini berdasarkan latar belakang di atas yaitu berapa angka kejadian dan evaluasi ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta tahun 2009.

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan mengevaluasi angka kejadian ketidaktepatan pemilihan obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi tahun 2009.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Hipertensi

Menurut *The Joint National Committee VII Report (JNC VII Report)*, Hipertensi merupakan wacana kesehatan yang penting, prevalensinya meningkat seiring dengan peningkatan umur yaitu lebih dari setengahnya terjadi pada usia 60-69 tahun dengan SBP >140 mmHg dan DBP >90 mmHg. Peningkatan SBP lebih berperan dalam peningkatan prevalensi hipertensi dengan peningkatan umur. Kontrol tekanan darah dapat dicapai pada kebanyakan pasien dengan kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi. Hipertensi merupakan suatu gangguan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah yang membutuhkannya (Karyadi, 2002).

a. Etiologi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua golongan, yaitu:

1. Hipertensi essensial atau hipertensi primer

Hipertensi essensial atau hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya, disebut juga hipertensi idiopatik. Terdapat sekitar 95% kasus. Banyak faktor yang mempengaruhinya seperti genetik, sistem renin angiotensin, defek dalam ekskresi Na, peningkatan Na dan Ca intraseluler, dan faktor-faktor yang meningkatkan risiko seperti obesitas, alkohol, serta merokok (Mansjoer, *et al.*, 2000).

2. Hipertensi sekunder atau hipertensi renal.

Hipertensi sekunder terjadi sekitar 5% dari seluruh kasus hipertensi. Penyebab spesifiknya diketahui, seperti penggunaan estrogen, penyakit ginjal, hipertensi vaskular renal, dan *sindrom chusing*, hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan (Mansjoer, *et al.*, 2000).

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan tekanan darah antara lain:

a) Garam

Kandungan natrium yang tinggi dalam jaringan mengakibatkan pembuluh penderita hipertensi essensial akan bereaksi lebih kuat terhadap senyawa vasokonstriktor (misalnya noradrenalin) (Mutschler, 1986).

Makanan yang berkadar garam tinggi mengakibatkan ginjal harus bekerja sangat berat, dan akhirnya besar kemungkinannya akan kehilangan kemampuan untuk berfungsi secara normal. Sehingga akan terjadi tekanan darah yang tinggi (Diehl, 1991).

b) Kegemukan

Lemak juga perlu pemeliharaan dan setiap kilogram lemak membutuhkan ribuan pembuluh darah tambahan. Sehingga dibutuhkan tekanan darah yang lebih tinggi untuk memompa darah yang melewatinya (Diehl, 1991).

c) Stres

Bahaya stres tidak boleh diabaikan. Yang terjadi adalah jantung berdenyut lebih kuat dan lebih cepat. Kelenjar seperti tiroid dan adrenalin bereaksi dengan meningkatkan pengeluaran hormon aktif mereka. Kebutuhan otak akan darah juga meningkat (Marvyn, 1992).

d) Diabetik

Kadar gula yang tinggi dan berkepanjangan berakibat naiknya tekanan darah. Kadang-kadang tanda pertama yang nampak pada penderita diabetes adalah hipertensi. Konsentrasi gula yang tinggi dan konstan yang terserap ke dalam aliran darah pada akhirnya tidak hanya menyebabkan tekanan darah yang tinggi yang konsisten tetapi juga mungkin melemahkan kekuatan pankreas dalam menghasilkan insulin (Marvyn, 1992).

e) Menopause

Sebagian disebabkan oleh usia lanjut orang tersebut, karena pengerasan arteri yang mengakibatkan hilangnya elastisitas, merupakan ciri dari wanita lanjut usia (Marvyn, 1992).

f) Merokok

Nikotin dan rokok berkhasiat vasokonstriksi dan meningkatkan tekanan darah. Merokok meningkatkan efek buruk hipertensi terhadap sistem pembuluh (Tjay *and* Raharja, 2002).

g) Alkohol

Penggunaan alkohol yang berlebihan juga dapat meningkatkan tekanan darah, mungkin dengan cara meningkatkan katekolamin plasma. Hipertensi dapat sulit dikontrol pada pasien dengan konsumsi etanol lebih dari 40 gram (dua minuman) per hari atau minum etanol pada acara pesta minum-minuman keras (Sidabutar *and* Wiguno, 1998).

b. Manifestasi Klinis

Peninggian tekanan darah kadang-kadang merupakan satu-satunya gejala. Gejala yang sering ditemukan adalah sakit kepala, marah, telinga berdengung, rasa berat di tengkuk, sukar tidur, mata berkunang-kunang dan pusing (Mansjoer, *et al.*, 2000).

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium urin yang dilakukan sebelum memulai terapi bertujuan menentukan adanya kerusakan organ dan faktor risiko lain atau mencari penyebab hipertensi. (Mansjoer, *et al.*, 2000).

Pemeriksaan darah dan urin, fungsi ginjal, kadar gula darah, diperlukan untuk menilai keadaan diabetes dan kemungkinan penyebab hipertensi. Pemeriksaan fraksi lemak diperlukan untuk menilai faktor risiko kardiovaskular (Sidabutar *and* Wiguno, 1998).

d. Diagnosa

Diagnosa hipertensi didasarkan pada pengukuran berulang-ulang dari tekanan darah yang meningkat. Diagnosa diperlukan untuk mengetahui akibat hipertensi bagi penderita. Hipertensi dinyatakan berdasarkan pengukuran tekanan darah dan bukan pada gejala yang dilaporkan penderita. Sering hipertensi tidak memberikan gejala (asimptomatik) sampai terjadi atau telah terjadi kerusakan *end organ* (Benowitz, 1998).

Dalam pengukuran tekanan darah harus diperhatikan cara pengukuran, alat ukur, saat pengukuran dan tempat pengukuran. Pemeriksaan pada ginjal perlu dilakukan untuk menilai keterlibatan organ tersebut pada hipertensi (Sidabutar and Wiguno, 1998).

Anamnesis yang dilakukan meliputi hipertensi dan lama menderitanya, riwayat dan gejala penyakit-penyakit yang berkaitan seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan lainnya. Apakah terdapat gejala-gejala yang berkaitan dengan penyebab hipertensi, perubahan aktifitas atau kebiasaan (seperti merokok), konsumsi makanan, riwayat obat-obatan bebas, hasil dan efek samping terapi antihipertensi sebelumnya bila ada, dan faktor psikososial lingkungan (keluarga, pekerjaan, dan sebagainya) (Mansjoer, *et al.*, 2000).

e. Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi didasarkan pada dua atau lebih pengukuran tekanan darah. Seseorang dikatakan menderita hipertensi bila secara konsisten menunjukkan sistolik 140 mmHg atau lebih tinggi, dan tekanan diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi (Karyadi, 2002).

Menurut *The Joint National Committee VII Report (JNC VII Report)*, terdapat 4 klasifikasi hipertensi yaitu normal, prehipertensi, hipertensi tingkat I, hipertensi tingkat II. Klasifikasi tekanan darah pada penderita usia 18 tahun ke atas dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Pasien Usia 18 Tahun Keatas Berdasarkan JNC VII*

Klasifikasi tekanan darah	TDS (mmHg)		TDD (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi tingkat I	140-159	Atau	90-99
Hipertensi tingkat II	≥ 160	Atau	≥ 100

*Klasifikasi menurut *The Joint Committe on Detection, and Treatment of High Blood Pressure*, Amerika Serikat, dalam laporannya ke-7 tahun 2004.

Keterangan: TDD = Tekanan darah diastole

TDS = Tekanan darah sistole

2. Diabetes Melitus

Diabetes mellitus adalah suatu sindroma yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh karena adanya kelainan pada sel beta pada pulau langerhans kelenjar pankreas. Seseorang didiagnosis diabetes jika terdapat keluhan khas seperti poliuria, polidipsia, polipagia dan penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya disertai dengan nilai pemeriksaan darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl ataupun kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada pengukuran TTGO (tes toleransi glukosa oral) yang diukur kadar glukosa 2 jam setelah minum 75 gram glukosa (Suyono, 2005).

Diabetes mellitus ada 2 macam tipe:

- a. DM tipe I atau disebut DM yang tergantung pada insulin.

Diabetes Mellitus ini disebabkan akibat kekurangan insulin dalam darah yang terjadi karena kerusakan dari sel beta pankreas. Gejala yang menonjol adalah terjadinya sering kencing (terutama malam hari), sering lapar dan sering haus, sebagian besar penderita DM tipe ini berat badannya normal atau kurus. Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidup.

- b. DM tipe II atau disebut DM yang tak tergantung pada insulin.

Diabetes Mellitus ini disebabkan insulin yang ada tidak dapat bekerja dengan baik, kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia (Anonim, 2003).

3. Hubungan Hipertensi dengan Diabetes Melitus

Penyebab utama dari kematian pada diabetes adalah penyakit kardiovaskular dan manajemen hipertensi merupakan strategi pengurangan risiko yang sangat penting (Saseen and Carter, 2005^a). *American Diabetes Association* merekomendasikan sasaran yang agresif untuk tekanan darah adalah <130/80 mmHg pada pasien penyakit DM (Triplitt, *et al.*, 2005).

Adanya hipertensi pada penderita diabetes dapat merusak karena adanya hubungan yang kuat dari dua kondisi tersebut pada stroke, progresi sakit ginjal, dan retinopati diabetik. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* melaporkan bahwa setiap penurunan 10 mmHg dalam SBP (*Systolic Blood Pressure*) setara dengan rata-rata reduksi jumlah kejadian diabetes yang berkaitan

dengan mortalitas (15%), *infark myokardial* (11%), dan komplikasi mikrovaskular dari retinopati atau nefropati (13%) (Chobanian, *et al.*, 2004).

Riwayat penyakit hipertensi pada DM tipe I dan DM tipe II berbeda. Pada DM tipe I tekanan darah biasanya normal pada awal diabetes dan biasanya normal selama 5-10 tahun. Sedangkan pada DM tipe II biasanya telah ada hipertensi pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Hipertensi ini juga terbagi menjadi 2 yaitu DM tipe II tanpa disertai nefropati dan hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati. Hipertensi pada DM tipe II tanpa disertai nefropati merupakan faktor prediktor komplikasi mikrovaskuler dan kardiovaskuler yang utama, sehingga pengendalian darah yang ketat dapat menurunkan frekuensi penyulit kardiovaskuler dan mikrovaskuler diabetes tersebut. Batas untuk pemberian antihipertensi pada kelompok ini adalah $\geq 140/90$ mmHg dan sasaran pengobatan adalah $\leq 140/90$ mmHg. Sedangkan untuk Hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati pemberian antihipertensi terbukti memperlambat progresivitas nefropati (Bakri, *et al.*, 2003). Hipertensi mungkin muncul selama beberapa tahun atau dekat pada pasien ini sebelum diabetes melitus muncul. Pada DM tipe II, hipertensi terutama biasanya mempengaruhi 75% pada kelompok ini yang terkait betul dengan obesitas dan daya tahan insulin serta pengaturan tekanan darah lebih penting untuk pencegahan komplikasi dari pada kesulitan pengaturan glikemik (Thomas, 2003).

a. Patofisiologi Hipertensi

Faktor yang mengontrol tekanan darah serta berpotensi untuk menimbulkan hipertensi meliputi renin angiotensin aldosterone system (RAAS) atau mekanisme vasodepressor, mekanisme neuronal yang tidak normal,

kerusakan pada autoregulasi perifer, dan terganggunya sodium, kalsium dan hormone natriuretic. Banyak dari faktor tersebut terakumulasi dan dipengaruhi oleh RAAS mengatur arteri tekanan darah (Saseen *and* Carter, 2005^b). Terjadinya hipertensi pada usia lanjut yaitu terjadinya perubahan-perubahan berupa curah jantung yang rendah, bradikardi, resistensi perifer yang meningkat aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus yang menurun, aktifitas renin plasma yang rendah, gangguan kapasitas konservasi air dan natrium, aktivitas simpatik yang meningkat dan volume intravaskular yang menurun (Bakri, *et al.*, 2003).

b. Patofisiologi Hipertensi dengan Diabetes Mellitus

Pada orang dengan diabetes mellitus, hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin dan abnormalitas pada sistem renin-angiotensin dan konsekuensi metabolik yang meningkatkan morbiditas. Abnormalitas metabolik berhubungan dengan peningkatan diabetes mellitus pada kelainan fungsi tubuh/disfungsi endotelial. Sel endotelial mensintesis beberapa substansi bioaktif kuat yang mengatur struktur fungsi pembuluh darah. Substansi ini termasuk nitrit oksida, spesies reaktif lain, prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II (Rodbard, 2007). Pada individu tanpa diabetes, nitrit oksida membantu menghambat atherogenesis dan melindungi pembuluh darah. Namun bioavailabilitas pada endothelium yang diperoleh dari nitrit oksida diturunkan pada individu dengan diabetes mellitus (Rodbard, 2007). Hiperglikemia menghambat produksi endothelium, mensintesis aktivasi dan meningkatkan produksi superoksid anion yaitu sebuah spesies oksigen reaktif yang merusak formasi nitrit oksida. Produksi nitrit oksida dihambat lebih lanjut oleh resistensi insulin, yang menyebabkan pelepasan asam

lemak berlebih dari jaringan adipose. Asam lemak bebas, aktivasi protein kinase C, menghambat phosphatidylinositol-3 dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (Rodbard, 2007). Semua mekanisme ini secara langsung mempengaruhi produksi nitrit oksida atau mengurangi bioavailabilitas nitrit oksida (Rodbard, 2007).

4. Penatalaksanaan Terapi Hipertensi

Tujuan pengobatan hipertensi pada diabetes adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi sendiri serta akibat diabetesnya. Penatalaksanaan dengan obat antihipertensi bagi sebagian besar pasien dimulai dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan sesuai dengan umur, kebutuhan, dan usia. Terapi yang optimal harus efektif selama 24 jam, dan lebih disukai dalam dosis tunggal karena kepatuhan lebih baik, lebih murah, dapat mengontrol hipertensi terus-menerus dan lancar, dan melindungi pasien terhadap berbagai risiko dari kematian mendadak saat bangun tidur (Mansjoer, *et al.*, 2000).

Terapi pasien hipertensi dibagi menjadi 2, yaitu:

a. Nonfarmakologis

Berdasarkan *The Joint National Committee VII Report (JNC VII Report)*, ada beberapa terapi nonfarmakologis antara lain:

- 1) Penurunan berat badan bagi yang obesitas.
- 2) Perencanaan pola makan dengan diet yang ketat, namun kaya akan potasium dan kalsium, untuk mencegah hipertensi DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*).
- 3) Aktifitas fisik yang sesuai dengan kondisi pasien.

4) Penghentian konsumsi alkohol.

b. Farmakologis atau Obat Antihipertensi

Adapun obat antihipertensi untuk penyandang DM sebaiknya memenuhi syarat-syarat :

- 1) Efektif menurunkan tekanan darah.
- 2) Tidak mengganggu toleransi glukosa.
- 3) Tidak mempengaruhi fraksi lipid.
- 4) Tidak menyebabkan hipotensi postural.
- 5) Tidak mengurangi aliran darah tungkai.
- 6) Tidak meninggalkan risiko impotensi.
- 7) Bersifat kardioprotektif dan renoprotektif.

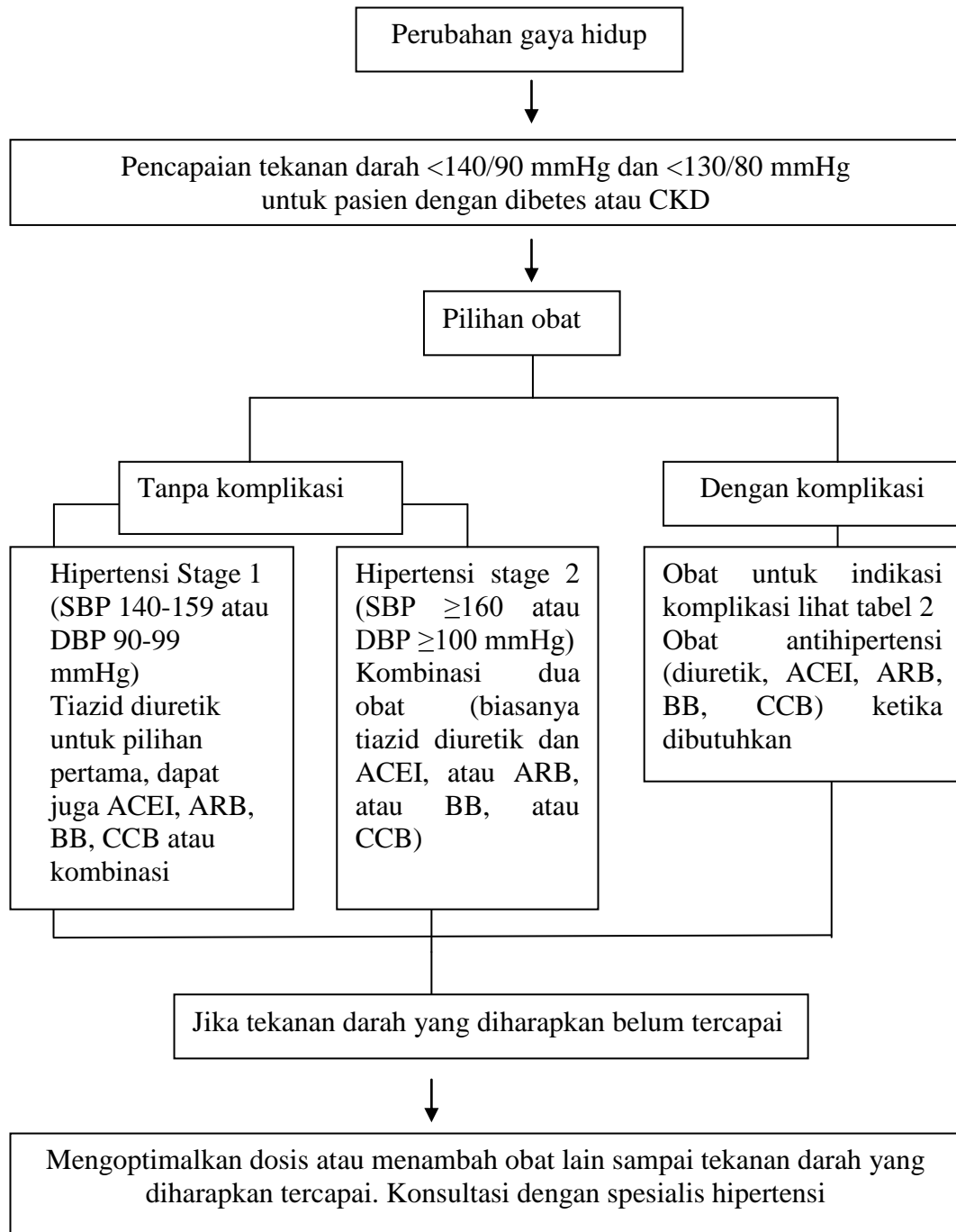
(Bakri, *et al.*, 2003)

Tabel 2. Standar Pemilihan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi dengan Adanya Penyakit Penyerta (Chobanian *et al.*, 2004)

Penyakit	Diuretik	β -Blocker	ACEI	ARB	CCB	Antagonis Aldosteron
Gagal jantung	•	•	•			•
Post-miokardial infark		•	•			•
Penyakit koroner	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Penyakit ginjal kronik	•		•	•		
Stroke	•		•			

Keterangan: • Obat antihipertensi yang direkomendasikan

Algoritme pengobatan pasien hipertensi berdasarkan JNC VII dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Algoritme Penatalaksanaan Penyakit Hipertensi

Pada pasien hipertensi dengan diabetes dan penyakit ginjal, target tekanan darah harus di bawah 130/80 mmHg (Santoso, *et al.*, 2006). Antihipertensi hanya menghilangkan gejala tekanan darah tinggi dan tidak penyebabnya. Maka, obat pada hakikatnya harus diminum seumur hidup, tetapi setelah beberapa waktu dosis pemeliharaan pada umumnya dapat diturunkan (Tjay *and* Raharja, 2002). Terapi hipertensi harus selalu dimulai dengan dosis rendah agar darah tidak menurun terlalu drastis atau mendadak. Kemudian, setiap 1-2 minggu dosis berangsur-angsur dinaikkan sampai tercapai efek yang diinginkan (metode: *starts low, go slow*). Begitu pula penghentian terapi harus secara berangsur pula (Tjay *and* Raharja, 2002).

Adapun obat-obat yang biasa digunakan untuk pengobatan hipertensi pada diabetes melitus dijabarkan sebagai berikut :

a. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

1). Mekanisme

ACE Inhibitor menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Selain itu, degradasi bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi *ACE Inhibitor*. Vasodilatasi secara tidak langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan retensi kalium (Nafrialdi, 2007).

2). Manfaat

Terapi dengan *ACE Inhibitor* juga komponen yang penting pada regimen untuk mengontrol tekanan darah pada pasien diabetes. *ACE Inhibitor* digunakan

sendiri untuk menurunkan tekanan darah tetapi lebih banyak efektif ketika dikombinasikan dengan diuretik thiazid atau obat antihipertensi lain (Chobanian *et al.*, 2004).

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor bekerja dengan cara menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (Anonim, 2000). Karena Angiotensin II mempersempit pembuluh darah, penghambat ACE secara efektif membukanya kembali sehingga menurunkan tekanan darah (Beever, 2002). Golongan obat ini diindikasikan untuk hipertensi pada diabetes tergantung insulin dengan nefropati, dan mungkin untuk semua pasien diabetes (Anonim, 2000).

Keuntungan dari *ACE Inhibitor* pada diabetes adalah *ACE Inhibitor* tidak mempunyai efek biokimia yang merugikan pada regulasi glukosa seperti agen yang lainnya (Saseen and Carter, 2005^a). Selain itu, pada pasien-pasien *nephropathia diabetica*, *ACE Inhibitor* merupakan obat pilihan yang lebih baik dibanding dengan diuretik, karena *ACE Inhibitor* tidak menimbulkan gangguan pada regulasi glukosa dan fungsi ginjal (Saseen and Carter, 2005^b).

Demikian pula, ketika *ACE Inhibitor* secara langsung dibandingkan dengan *Calcium Channel Blocker*, *ACE Inhibitor* menunjukkan reduksi yang lebih baik pada kardiovaskuler. Hal ini berdasarkan hasil penelitian dari *Fosinopril versus Amlodpine Cardiovascular Events Randomized Trial* (FACET) dan pemeriksaan *Appropriate Blood pressure Control in Diabetes* (ABCD) menunjukkan bahwa *ACE Inhibitor* lebih mencegah kardiovaskuler dibandingkan CCB (Saseen and Carter, 2005^a).

Golongan obat ini juga merupakan obat pilihan pertama untuk pasien hipertensi pada DM tipe II tanpa disertai nefropati dan hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati (Bakri, *et al.*, 2003). Golongan *ACE Inhibitor* merupakan pilihan utama oleh karena mempunyai efek anti-proteinuria dan memperlambat progresi dari mikroalbuminuria menjadi nefropati klinis. Golongan obat ini bersifat netral terhadap metabolisme glukosa dan lipid dan mempunyai efek renoprotektif dan kardioprotektif (Bakri, *et al.*, 2003). Contoh obat-obat golongan ini yaitu: Kaptopril, Benazepril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril dan lain-lain (Saseen *and* Carter, 2005^b).

Efek samping yang biasa timbul antara lain batuk, mual, muntah, diare, hipotensi terutama pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal, serta kelainan kulit seperti angioderma, urtikaria, bengkak-bengkak seperti biduran (Karyadi, 2002). Batuk kering merupakan efek samping yang paling sering terjadi, insidensinya 10-20%, lebih sering pada wanita dan malam hari (Setiawati *and* Bustami, 2001).

b. Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)

1). Mekanisme

Dengan mencegah efek angiotensin II, senyawa antagonis reseptor angiotensin II (losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan dan erprosartan) merelaksasi otot polos sehingga mendorong vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air di ginjal, menurunkan volume plasma, dan mengurangi hipertropi sel (Oates *et al.*, 2008).

2). Manfaat

Angiotensin receptor blockers memproduksi perbaikan lebih besar dibandingkan dengan beta bloker pada 1,195 pasien dengan diabetes, termasuk menurunkan 37% mortalitas pada kejadian kardiovaskular. *ACE Inhibitor* dan *angiotensin receptor blockers* mempunyai efek yang baik pada fungsi renal dan memperbaiki sensitivitas insulin, oleh karena itu *ACE Inhibitor* dan *angiotensin receptor blockers* adalah pilihan utama dan ideal pada terapi pasien dengan diabetes dengan hipertensi (Torre *et al.*, 2006)

Seluruh pasien diabetes dan hipertensi seharusnya dirawat dengan regimen antihipertensi yang meliputi *ACE Inhibitor* atau ARB. Seperti halnya *ACE inhibitor*, ARB juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Dengan terapi ARB pada pasien diabetes tipe II dan nefropati, pergerakan nefropati menunjukkan berkurang secara signifikan (Saseen *and* Carter, 2005^b).

Obat-obat golongan ini semula hanya digunakan sebagai obat antihipertensi, tetapi setelah dilakukan penelitian dapat diketahui juga mampu mencegah diabetes. Khususnya obat valsartan, menurut ahli penyakit jantung dan pembuluh darah dari RS Dr Soetomo Surabaya, Dr FP Rudyatmoko SpJP, keberhasilan valsartan didasarkan pada penelitian VALUE (*Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation*) selama enam tahun di 31 negara. Penelitian ini melibatkan 15.245 pasien hipertensi usia 50 tahun ke atas, dengan risiko tinggi mengalami komplikasi penyakit kardiovaskuler. Dimana hasil penelitian tersebut menunjukkan, pemakaian valsartan selain menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat serangan jantung, juga menekan kejadian diabetes

pada penderita hipertensi sampai 23 % dibandingkan dengan pemakaian obat anti-hipertensi lainnya (Anonim, 2004^b). Contoh obat-obat golongan ini adalah Losartan, Valsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan dan Telmisartan (Saseen *and* Carter, 2005^b).

c. Diuretik

1). Mekanisme

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain itu beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium (Nafrialdi, 2007)

2). Manfaat

Diuretik thiazid bermanfaat pada diabetes, bisa sendiri atau sebagai bagian dari regimen terapi yang dikombinasikan. Pada pasien diabetes diuretik thiazid dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular (Torre *et al.*, 2006). Terapi dengan klortalidon menurunkan titik akhir primer pada penyakit jantung kronis fatal dan infark miokard untuk tingkat derajat yang sama sebagai dasar terapi pada lisinopril atau amlodipin. Perhatian potensial adalah kecenderungan dari diuretik tipe thiazid untuk hiperglikemia buruk, tetapi efek yang ditunjukkan kecil dan tidak memproduksi kejadian kardiovaskular dibandingkan golongan obat yang lain (Chobanian *et al.*, 2004).

Penggunaan diuretik pada diabetes tidak mengakibatkan kontraindikasi, tetapi sebenarnya mempunyai indikasi. Efek hiperglikemik yang ditimbulkan diuretik nampaknya menunjukkan dengan hilangnya potasium. Pasien dengan penurunan konsentrasi serum potasium menunjukkan lebih mengganggu toleransi glukosa dan dengan suplementasi potasium dapat mencegah terjadinya hiperglikemia. Mempertahankan konsentrasi serum potasium normal pada pasien yang dirawat dengan terapi diuretik merupakan hal yang penting (Saseen *and* Carter, 2005^a).

Diuretik thiazid sangat bermanfaat pada para penderita diabetes, baik dalam bentuk tunggal maupun gabungan. Perhatian utamanya adalah kecenderungan menjadikan lebih buruk hiperglikemia, tetapi efek ini cenderung menjadi kecil dan tidak memproduksi kejadian kardiovaskuler lebih dibandingkan dengan kelas obat lainnya (Chobanian, *et al.*, 2004). Selain itu, merubah diet atau dosis pengobatan diabetes dapat mengatur hiperglikemia jika hal tersebut terjadi (Saseen *and* Carter, 2005^a).

Diuretik thiazid merupakan obat pilihan kedua dalam hipertensi pada DM tipe I dengan nefropathi dan hipertensi pada DM tipe II tanpa nefropathi. Diuretik thiazid dalam dosis besar dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa, memperburuk fraksi lipid, menyebabkan hipokalemia, dan impotensi (Bakri, *et al.*, 2003). Contoh obat-obat golongan diuretik thiazid adalah klortalidon, hidroklortiazid, indapamid, dan metolazon (Saseen *and* Carter, 2005^b).

d. Calcium Channel Blocker (CCB)

1). Mekanisme

Antagonis kalsium menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh reflek takikardia dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (nifedipin). Sedangkan diltiazem dan verapamil tidak menimbulkan takikardi karena efek kronotropik negatif langsung pada jantung (Nafrialdi., 2007)

(b). Manfaat

Calcium channel blockers digunakan pada diabetes, sebagai bagian kombinasi terapi untuk mengontrol tekanan darah. *Calcium channel blockers* menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular pada diabetes dibandingkan plasebo pada beberapa hasil percobaan klinik (Chobanian *et al.*, 2004).

CCB tidak nampak berbahaya bagi pasien dengan penyakit diabetes. Meskipun demikian, CCB dianggap sebagai pilihan kedua setelah diuretik tipe *Thiazide*, *ACE Inhibitor*, dan ARB. Karena kebanyakan pasien diabetes membutuhkan tiga atau lebih antihipertensi untuk mencapai tujuan ini, CCB merupakan obat yang berguna dalam populasi ini, khususnya bila dikombinasikan dengan obat antihipertensi lain (Saseen *and* Carter, 2005^a). Contoh obat-obat golongan ini yaitu Amlodipine, Felodipine, Nifedipin, Diltiazem dan Verapamil (Saseen *and* Carter, 2005^b).

Efek samping yang umum terjadi pada penggunaan golongan obat ini antara lain gangguan lambung-usus, hipotensi (penurunan tekanan darah) akibat vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) umum. Pada keadaan hipotensi hebat pemberian obat golongan ini tidak dianjurkan, karena mempunyai risiko terjadinya serangan angina dan infark jantung (Karyadi, 2002).

e. Beta Blocker

1). Mekanisme

- a). Penurunan denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung.
- b). Hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomeruler ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II.
- c). Efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan aktivitas neuron adrenergik perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin.

2). Manfaat

Beta blockers, terutama beta-1 selektif agen, bermanfaat pada diabetes sebagai bagian pada terapi beberapa obat, tetapi sebagai monoterapi nilai mereka kurang jelas. Meskipun *beta blockers* menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan pada homeostasis glukosa pada diabetes, termasuk sensitivitas insulin yang buruk, dan penutup potensi epinefrin menengahi gejala dari hipoglikemia, masalah ini biasanya mudah di tangani dan bukan kontraindikasi yang absolut untuk penggunaan *beta blockers* (Chobanian *et al.*, 2004). Semua *beta blockers* menutup semua gejala hipoglikemia yang berhubungan dengan pelepasan

epinefrin (Saseen *and* Carter, 2005) karena semua gejala dari hipoglikemia (tremor, takikardi, dan palpitasi) melalui sistem nervous sympathetic. Pada akhirnya rangsangan reseptor α tidak menghambat fase kesembuhan hipoglikemia akut (berhutang kepada endogen yang diharapkan melepas epinefrin untuk membalikkan hipoglikemia) yang dihasilkan pada peningkatan tekanan darah dari vasokonstriksi (Saseen *and* Carter, 2001).

Beta Blocker ditujukan untuk risiko kardiovaskuler pada pasien diabetes, dan obat ini digunakan ketika dibutuhkan. *Beta Blocker* telah ditunjukkan paling tidak pada satu studi menjadi sama efektif dengan *ACE Inhibitor* dalam hal perlindungan terhadap morbiditas dan mortalitas pasien diabetes (Saseen *and* Carter, 2005^b).

Obat ini dapat menghambat sekresi insulin dan menyebabkan hiperglikemia, tetapi risiko rendah yang relatif dari efek ini biasanya lebih banyak dalam penurunan pada hipertensi yang berkaitan dengan komplikasi. Jika glukosa darah meningkat, dosis *Beta Blocker* dapat dikurangi atau dapat dilakukan dengan terapi diabetes (Saseen *and* Carter, 2005^a).

Beta Blocker merupakan obat pilihan kedua dalam hipertensi pada DM tipe I dengan nefropati dan hipertensi pada DM tipe II tanpa nefropati. *Beta Blocker* bersifat netral terhadap metabolisme glukosa dan lipid serta mempunyai efek renoprotektif dan kardioprotektif. Efek samping dari obat ini selain menghambat sekresi insulin, juga mengaburkan gejala-gejala hipoglikemia serta memperberat gangguan aliran darah perifer yang biasa terjadi pada penyandang diabetes. Selain itu obat ini dapat memperburuk profil lipid. Efek samping ini

dapat dikurangi dengan pemakaian *Beta Blocker* kardioselektif (Bakri, *et al.*, 2003). Contoh obat-obat golongan ini yaitu Betaxolol, Atenolol, Metoprolol, dan Bisoprolol (Saseen *and* Carter, 2005^b).

5. Penggunaan Obat Rasional

Dalam konteks biomedis mencakup kriteria berikut:

- a) Obat yang benar.
- b) Obat yang tepat, mempertimbangkan kemanjuran, keamanan, kecocokan bagi pasien, dan harga.
- c) Indikasi yang tepat, yaitu alasan menulis resep didasarkan pada pertimbangan medis yang tepat.
- d) Dosis pemberian, dan durasi pengobatan yang tepat.
- e) Pasien yang tepat, yaitu tidak ada kontraindikasi dan kemungkinan reaksi merugikan adalah minimal.
- f) Dispensing yang benar, termasuk informasi yang tepat bagi pasien tentang obat yang di tulis.
- g) Kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

(Siregar, 2004)

Dampak dari pengobatan pada penggunaan obat yang tidak rasional antara lain:

- a) Dampak pada mutu terapi obat dan perawatan medik.
- b) Dampak pada biaya.
- c) Dampak psikologis.

(Siregar, 2004)

6. Penggunaan Obat yang Tidak Rasional

Penggunaan suatu obat dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya. Penggunaan obat yang tidak rasional dapat dikategorikan sebagai berikut:

a. Peresepan berlebih (*over prescribing*)

yaitu jika memberikan obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan.

b. Peresepan kurang (*under prescribing*)

yaitu jika pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian.

c. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*)

yaitu jika memberikan beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama.

d. Peresepan salah (*incorrect prescribing*)

Mencakup pemberian obat untuk indikasi yang keliru, untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pemberian obat, memberikan kemungkinan risiko efek samping yang lebih besar, pemberian informasi yang keliru mengenai obat yang diberikan kepada pasien dan sebagainya (Anonim^b, 2006)

e. Peresepan yang boros (*extravagant prescribing*)

Keadaan ini ditemukan pada pemberian obat yang harganya mahal (biasanya obat baru), padahal masih ada obat lama yang harganya lebih murah dengan manfaat dan keamanan yang sama (Anonim^b, 2006).

(Sastramihardja, 1997)

7. Ketidaktepatan Pemilihan Obat

Merupakan pemilihan obat yang dipilih bukan obat yang terbukti paling bermanfaat, paling aman, paling sesuai, dan paling ekonomis (Anonim, 2000). Agar tercapai pengobatan yang efektif, aman, dan ekonomis maka harus memenuhi prinsip-prinsip sebagai berikut:

- a. Indikasi tepat.
- b. Penilaian kondisi tepat.
- c. Pemilihan obat tepat.
- d. Dosis dan cara pemberian obat secara tepat.
- e. Informasi untuk pasien secara tepat.
- f. Evaluasi dan tindak lanjut dilakukan secara tepat.

(Anonim, 2000)

Adapun faktor-faktor keberhasilan dan keefektifan terapi obat tergantung pada identifikasi dan diagnosis akhir dari masalah medis pasien. Semua komponen yang ada dalam membuat terapi obat untuk pasien dapat juga berperan dalam terapi obat khususnya perawatan yang salah bagi pasien. Hal ini termasuk dalam kondisi medis pasien, kerasnya kondisi, proses infeksi dan organisme, dan akhirnya usia dan status kesehatan umum dari pasien meliputi ginjal, hepatis, kardiovaskular, neurologis dan fungsi ketahanan tubuh (Cipolle, *et al.*, 1998).

8. *Pharmaceutical Care*

Pelayanan farmasi RS adalah bagian yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan RS yang berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan

obat yang bermutu, termasuk pelayanan farmasi klinik yang terjangkau bagi semua lapisan masyarakat (Suciati *and* Adisasmito, 2006).

Peningkatan mutu pelayanan rumah sakit perlu terus diupayakan termasuk pelayanan farmasi di rumah sakit. Paradigma pelayanan farmasi yang sekarang berkembang adalah pelayanan kefarmasian yang berazaskan pada konsep *Pharmaceutical care* (Anonim, 2004^a). *Pharmaceutical care* merupakan praktek yang mana farmasis bertanggung jawab atas kebutuhan pasien berkenaan dengan obat dan bertanggungjawab atas terapi obat yang disediakan untuk tujuan hasil terapi pasien yang positif (Cipolle, *et al.*, 1998).

Tujuan pelayanan farmasi rumah sakit adalah pelayanan farmasi yang paripurna sehingga dapat tepat pasien, tepat dosis, tepat cara pemakaian, tepat waktu dan tepat harga. Selain itu pasien diharapkan juga mendapatkan pelayanan penyuluhan yang dianggap perlu oleh farmasi sehingga pasien mendapatkan pengobatan yang efektif, efisien, aman, rasional bermutu dan terjangkau (Anonim, 2004^a).

Dari uraian di atas dapat diketahui bahwa pelayanan farmasi sangat diperlukan untuk menjangkau ruang perawatan penderita. Hal ini disebabkan karena perkembangan masalah obat dan peresepan yang lebih kompleks, antara lain:

a. Peresepan yang tidak atau kurang rasional, diantaranya:

- 1) Peresepan boros.
- 2) Peresepan salah.
- 3) Peresepan berlebihan.

- 4) Peresepan kurang.
- 5) Peresepan majemuk.
- b. Peresepan dua atau lebih bersamaan yang tidak tepat.
- c. Cara pemakaian atau rute pemberian yang tidak tepat.
- d. Pemberian obat yang salah.
- e. Dosis pemberian yang kurang tepat.
- f. Kegagalan dalam menyesuaikan dosis obat karena perubahan pola metabolisme dan ekskresi.
- g. Kegagalan dalam mengenali dini efek samping obat atau interaksi obat.
- h. Masalah ketidakpatuhan penderita terhadap aturan penggunaan obat.

(Hubeis, 2002)